

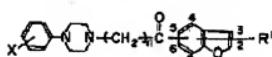
BENZOFURAN DERIVATIVE AND MEDICINE COMPOSITION CONTAINING IT**Patent number:** JP9124631**Publication date:** 1997-05-13**Inventor:** TAKASHIMA JUNKO; UCHIDA AKIKO; MIYAJIMA KAZUTAMA; TAKAYANAGI HISA
HITOAKI; TOU TOMIYASU; KIYO SEIEN; OU CHIYOUTAI**Applicant:** SENSEISHIYOU CHIYUUIYAKU KENKI;; MITSUBISHI CHEM CORP**Classification:**

- International: C07D307/79; A61K31/495; C07D307/81

- european:

Application number: JP19940011935 19940203**Priority number(s):** JP19940011935 19940203

Abstract not available for JP9124631



Requested Patent: JP9124631A

Title:

BENZOFURAN DERIVATIVE AND MEDICINE COMPOSITION CONTAINING IT ;

Abstracted Patent: JP9124631 ;

Publication Date: 1997-05-13 ;

Inventor(s):

TAKASHIMA JUNKO; UCHIDA AKIKO; MIYAJIMA KAZUTAMA; TAKAYANAGI HISAO; SHIYA HITOAKI; TOU TOMIYASU; KIYO SEIEN; OU CHIYOUTAI ;

Applicant(s): SENSEISHIYOU CHIYUUIYAKU KENKI; MITSUBISHI CHEM CORP ;

Application Number: JP19940011935 19940203 ;

Priority Number(s): JP19940011935 19940203 ;

IPC Classification: C07D307/79; A61K31/495; C07D307/81 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-124631

(43)公開日 平成9年(1997)5月13日

(51)Int.Cl. C 07 D 307/79 A 61 K 31/495	識別記号 ABN ABS ABU ADN	府内整理番号 F I C 07 D 307/79 A 61 K 31/495	技術表示箇所 ABN ABS ABU ADN
審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全14頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平6-11935

(22)出願日 平成6年(1994)2月3日

(71)出願人 592043942

陝西省中医研究所
中華人民共和国陝西省西安市蓮湖區西華門
20号

(71)出願人 000005968

三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号(72)発明者 高橋 鮎子
神奈川県横浜市港北区鴨志田町1000番地三菱
化成株式会社総合研究所内
(74)代理人 弁理士 道山 魁 (外2名)

最終頁に続く

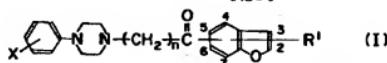
(54)【発明の名前】 ベンゾフラン誘導体及びそれを含む医薬組成物

(57)【要約】

【目的】 新規なベンゾフラン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含む医薬組成物、特に高脂質低下性抗高血圧剤を提供する。

【構成】 一般式(I)で示されるベンゾフラン誘導体及びその薬学的に許容される塩を医薬組成物の有効成分とする。

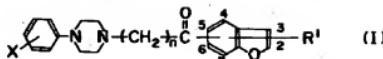
【化1】

(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'—C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁

～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)

Copied from 10656504 on 15-04-2004

【0010】即ち本発明は、下記一般式(1)で示されるベンゾフラン誘導体及びその素学的に許容される塩を提供するものである。



【0012】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'～C₁～C₆アルキルカルボニルポリドラゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)本発明はまた、前記一般式(1)で示されるベンゾフラン誘導体又はその素学的に許容される塩を有効成分として含む、特に脂質低下性抗高血圧剤として有用な医薬組成物を提供するものである。

【0013】以下、本発明を詳細に説明する。本発明のベンゾフラン誘導体は上記一般式(1)で示される化合物であるが、一般式(1)の置換基R¹；Xが結合する基等の詳細は次の通りである。

【0014】<置換基R¹について>R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'～C₁～C₆アルキルカルボニルポリドラゾノメチル基を表すが、中でも水素原子、ハロゲン原子、又はN'～C₁～C₆アルキルカルボニルドラゾノメチル基が好ましい。

【0015】なお、R¹が水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基である場合は、ベンゾフラン環のベンゼン環側、つまりベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位に置換していることが好ましい。また、R¹がN'～C₁～C₆アルキルカルボニルポリドラゾノメチル基[=CH=NNHCOR²] (R²はC₁～C₆のアルキル基)で示される。]である場合はベンゾフラン環のフラン環側、つまりベンゾフラン環の2-又は3-位に置換していることが好ましく、更に、ベンゾフラン環の2-位に置換していることがより好ましい。

【0016】R¹がハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。R¹がC₁～C₆のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペニチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0017】R¹がN'～C₁～C₆アルキルカルボニルポリドラゾノメチル基である場合、このC₁～C₆のアルキル基としては、R¹の場合と同様、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペニチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0018】<置換基Xについて>Xがハロゲン原子で

【0011】

【化3】

ある場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。

【0019】XがC₁～C₆のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペニチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

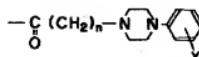
【0020】XがC₁～C₆のアルコキシ基である場合、このC₁～C₆アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、i-ブロボキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペニトキシ基、n-ヘキソキシ基等が挙げられる。

【0021】またXは、ビペラジニル基に対してo-、m-、又はp-位のいずれに置換していてもよいが、中でもo-位に置換していることが好ましい。nは0～10の整数であるが、好ましくは0、1又は2、更に好ましくは0又は2である。

【0022】なお、Xが結合する置換基、即ち下記化4のビペラジニルカルボニル基は、ベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位のいずれの位置に置換していくてもよいが、中でも5-位又は7-位に置換していることが好ましい。

【0023】

【化4】



【0024】本発明において、一般式(1)で示されるベンゾフラン誘導体の塩は、医薬として許容し得る酸塩又は有機酸の塩であり、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、草酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、乳酸塩等が挙げられる。

【0025】本発明の一般式(1)で示されるベンゾフラン誘導体は、例えば次のような方法A～Dで製造することができる。なお、各方法には、反応に直接関与する反応剤の使用量については特に説明していないが、いずれも化学量論量である。

【0026】<一般式(1)の化合物の製造方法>

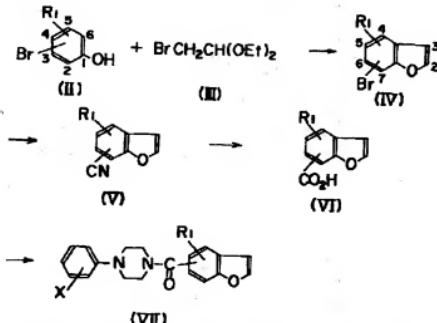
(1) 方法A：この方法は下記化4に示されるように、プロモフェノール(II)とプロモアセトアルデヒドジケチルアセタール(III)とをアルカリ条件下で反応さ

せ、この反応物を環化してプロモベンゾフラン(IV)とし、このプロモベンゾフランのプロモ基をシアノ基に変換してシアノベンゾフラン(V)とし、次いでこれを加水分解してカルボン酸(VI)とし、最後にこのカルボン

酸をN-フェニルビペラジンと縮合させて目的化合物(VII)を得る方法である。

【0027】

【化5】



【0028】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずプロモベンゾフラン(IV)は次の2つの段階を経て製造される。

【0029】第一段階では、プロモフェノール(III)をプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(III)と反応させてアセターリ化する。この反応は、通常、有機溶媒中、塩基の存在下に行われる。ここで使用される塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。また、有機溶媒としては、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール等が挙げられる。

【0030】第一段階の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。この反応生成物は、通常の処理手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化、蒸留等を行って単離又は精製した後、次の反応に使用する。なお、特に記載しないが、以下の工程又は段階で得られる反応生成物は同様な処理手段で単離又は精製するものとする（方法B～Dについても同様）。

【0031】第二段階では、得られた反応生成物（アセターリ）を適当な有機溶媒中又はニートで、酸触媒の存在下、環化する。有機溶媒としては、通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等が使用される。

【0032】第二段階の反応温度及び反応時間は特に制

限されず、通常、氷冷から300°Cまでの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次にシアノベンゾフラン(V)は、このプロモベンゾフラン(IV)と金属シアノ化合物とを適当な有機溶媒中又はニートで反応させて得られる。ここで金属シアノ化合物としては、例えばシアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化銅等が挙げられるが、中でもシアノ化銅が好ましい。有機溶媒としては、例えばピリジン、キノリン、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホルムアミド(HMPA)等が使用できる。

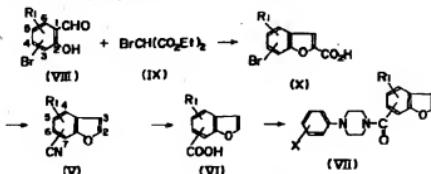
【0033】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から300°Cまでの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次に、カルボン酸(VI)は、このシアノベンゾフラン(V)を酸又はアルカリで加水分解して得られる。ここで使用される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、硫酸等が、またアルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が挙げられる。これらの酸又はアルカリは水、低級アルコール（メタノール、エタノール、イソアブノール、プロパンノール等）、ジオキサン、テトラヒドロフラン、有機酸（但し、酸加水分解の場合、例えばカルボン酸、スルホン酸等）及びそれらの混合物等の溶媒に溶解して使用する。

【0034】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。最後の目的化合物である4-フェニルビペラジニルカルボニルベンゾフラン(VII)は、このカルボン酸(VI)とN-フェニルビペラジンとを縮合させて得られる。

【0035】この縮合反応は、カルボン酸(VI)をいつ

たん酸塩化物、酸無水物、エスチル、アミド等のカルボン酸誘導体で導いてから、アミンと反応させるか、或は直接アミンと脱水反応させることにより、行われる。

【0036】(2)方法B:この方法は下記化6に示されるように、プロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とをアルカリ条件下で反応させ、次いで加水分解してプロモベンゾフランカルボン



【0038】(式中、R¹は水素原子、ハログン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハログン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずカルボン酸(X)はプロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とを通常、有機溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、この反応物(カルボン酸エチル)を加水分解して得られる。ここで使用される塩基、有機溶媒、及び反応条件は方法Aにおける最初の工程(プロモベンゾフラン(VI)の製造工程)の第一段階(プロモフェノールとプロモアセトアルデヒドジエチルエーテルとの反応)と同じでよい。

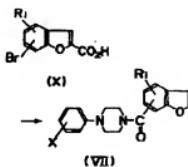
【0039】次に、このカルボン酸エチルを酸又はアルカリで加水分解してカルボン酸(X)とする。この加水分解反応で使用される酸又はアルカリ、溶媒、及び反応条件は前記方法Aの加水分解反応の場合と同様でよい。

【0040】次にシアノベンゾフラン(V)は、このプロモベンゾフランカルボン酸(X)を前記方法Aのプロモ体(IV)からシアノ体(V)への変換反応と同様な方法で製造することができる。但し、方法Bの場合の変換反応では同時に脱炭酸反応が起こり、目的のシアノ体(V)が得られる。方法Bの変換反応で使用される金属シアノ化合物、有機溶媒、及び反応条件は方法Aの場合

酸(X)を得た後、このカルボン酸のプロモ基をシアノ基に変換し、更に脱炭酸してシアノ化合物(XI)とし、次にこれを方法Aの最終工程と同様な方法で、方法Aと同じ目的化合物(VII)を得る方法である。

【0037】

【化6】



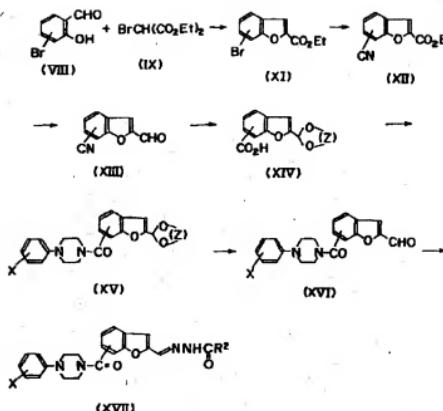
と同様でよい。

【0041】最終目的化合物(VII)を得るまでのその後の工程は、方法Aのシアノベンゾフラン(V)の加水分解反応によるベンゾフランカルボン酸(VI)の製造工程及びこのカルボン酸(VI)とN-フェニルビペラジンとの総合反応による4-フェニルビペラジニルカルボニルベンゾフラン(VII)の製造工程と同様な方法で行なわれる。

【0042】(3)方法C:この方法は下記化7に示されるように、プロモサリチルアルデヒド(VIII)とジエチルプロモマロネート(IX)とをアルカリ条件下で反応させ、得られたベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(XI)のプロモ基をシアノ基に変換してシアノ化合物(XII)とし、この化合物の2-位のカルボン酸エステルを2-アルデヒド体(XIII)に誘導し、次いでエチングリコール等でアセタール化してアセタール体(XIV)としてから、シアノ基を加水分解してカルボン酸(XIV)とし、これをN-フェニルビペラジンでアミド化してアミド体(XV)とし、次いでこのアミド体のアセタール基を加水分解してアルデヒド体(XVI)とした後、適当なヒドラジン化合物で目的化合物のヒドラジド(XVII)を得る方法である。

【0043】

【化7】



【0044】(式中、R²はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またZは各々置換してもよいエチレン又はプロピレン鎖を表す。)この方法で第一工程の環化及び加水分解は、方法Bの第一工程(プロモベンゾフランカルボン酸(X)の製造工程)と同様な方法で行うことができる。また第二工程のシアノ化は、方法A及びBで述べたプロモ基のシアノ基への変換工程と同様な方法で行うことができる。

【0045】こうして得られた2-カルボン酸エステル(XIII)は、下記のような通常の方法で2-アルデヒド体(XIII)に誘導することができる。例えば、エステル(XIII)を、① 金属水素化物で金属アルコキシドに還元した後、加水分解して直接アルデヒド(XIII)とするか、② いったん金属水素化物でアルコールに還元した後、アルデヒド(XIII)に族化するか、或は③ カルボン酸に加水分解してから、金属水素化物でアルコールに還元し、更にアルデヒド(XIII)に族化することができる。ここで使用される金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、トリメトキシ水素化アルミニウムリチウム、トリエトキシ水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等が挙げられる。これらの金属水素化物は、テトロヒドロフランのような有機溶媒中で使用することができる。なお、③の方法のように、カルボン酸をアルコールに還元する方法では、テトロヒドロフラン中で水素化アルミニウムリチウムを使用することが好ましい。また③の方法のようにカルボン酸を経由する方法では、カルボン酸に混合酸無水物で誘導してから、アルコールに還元すると、有利な場合がある。

【0046】また加水分解は、方法Bにおけるカルボン

酸エステルの加水分解工程と同様な方法で行うことができる。また酸化工程で使用される酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、有機過酸化物、DMSO(ジメチルスルホキシド)等が挙げられる。

【0047】次の第四工程はこうして得られた2-アルデヒド体(XIII)のアルデヒド基を環状アセタール(XIV)に誘導、保護した後、シアノ基を加水分解する工程である。

【0048】アルデヒド基をアセタール化する第一段階は、通常有機溶媒中、酸触媒及びジオールの存在下に行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、磷酸、醋酸、陽イオン交換樹脂等が挙げられる。ジオールとしては、例えばグリセロール、1、3-ブロバンジオール、2、2-ジエチレングリコール等が挙げられる。また有機溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム等が挙げられる。

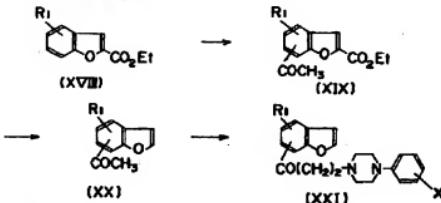
【0049】この第一段階(アセタール化)の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、冰浴から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次のアセタールを加水分解する第二段階は、通常、溶媒中、酸触媒の存在下で行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、磷酸、磷酸、硫酸等が挙げられる。また溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソアロバノール、プロパンノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が使用できる。

【0050】第五工程はアミド(XV)のアセタールを加水分解してアルデヒド(XVI)に戻す工程である。この工程は、前の工程の第二段階の加水分解と同じ方法で行われる。

【0051】最後の工程は有機溶媒中でアルデヒド(XVII)にアルキル置換アシルビドラジンを反応させてアシルビドラジン(XVIII)を得る工程である。ここで使用される有機溶媒としては、例えば酢酸、メタノール、エタノール、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等が挙げられる。

【0052】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0053】(4) 方法D: この方法は下記化8に示さ



【0055】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法で、第一工程のアシル化は、通常、有機溶媒中、酸触媒の存在下、2-エトキカルボニルベンゾフラン誘導体(XVIII)と酸塩化物又は酸無水物とのフリーデルクラフツ反応によって行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えば塩化アルミニウム、塩化鉄、三塩化チタン、塩化錳、塩化亜鉛、鉻化水素、硫酸、ボリ磷酸等が挙げられる。有機溶媒としては、例えばニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン、四塩化炭素、1、2-ジクロロエタン等が挙げられる。

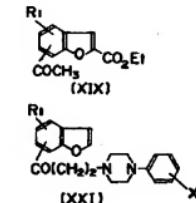
【0056】第一工程の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次にこうして得られたアシル体(XIX)のカルボン酸エステルは加水分解した後、脱炭酸して相当するアシル体(XX)とする。この工程の加水分解は、方法Aの加水分解工程(シアノベンゾフラン(V)を加水分解してベンゾフランカルボン酸(VI)を製造する工程)と同様な方法で行うことができる。引き続、得られたカルボン酸を通常、有機溶媒中、銅触媒の存在下で脱炭酸する。ここで使用される有機溶媒としては、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、キノリン等が挙げられる。脱炭酸段階の反応温度は、常温を越える高温が好ましく、特に加热還流温度が好ましい。この場合の反応時間は特に制限されないが、通常15分～24時間程度である。

【0057】最後に、このアシル体(XX)を通常マンニッヒ反応条件下、溶媒中N-フェニルビペラジンとホ

れるように、2-エトキカルボニルベンゾフラン誘導体(XVIII)をアシル化して相当するアシル体(XIX)とし、このアシル体の2-位のエステルを加水分解した後、脱炭酸してアシル体(XX)とし、最後にこのアシル体(XX)をN-フェニルビペラジン及びホルムアルデヒド(又はパラホルムアルデヒド)とマンニッヒ反応させて目的化合物(XXI)を製造する方法である。

【0054】

【化8】



ルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドと反応させて目的化合物(XXI)を製造する。ここで使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、n-ブタノール、ジオキサン等が挙げられる。このマンニッヒ反応の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0058】以上のようにして製造される本発明のベンゾフラン誘導体はいずれも新規化合物で、後述する薬理作用により優れた抗高血圧作用と共に脂質低下作用を有し、従って新規な脂質低下性抗高血圧剤として有用である。

【0059】本発明の化合物を医薬として使用する際は、通常の製剤担体と共にこの化合物を投与方法に応じて製剤とすることができます。例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に調製される。経口投与用固形製剤を調製する際は、慣用の賦形剤、結合剤、滑剤、着色剤、崩壊剤等を使用することができる。賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース(CM-C)、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シェラック、白糖等がある。滑剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。着色剤としては、例えば食用黄色4号アルミニウムレーキ(タートラジン)等がある。また崩壊剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン類等が挙げられる。

なお錠剤として使用する場合は、漫漬、スプレー、塗布等、周知の方法で本発明の化合物をコーティングしてもよい。また液状製剤は、水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤等であってよく、常法に従って調製される。注射剤の場合は、本発明化合物にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法に従って皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を調製することができる。坐薬の場合は、基剤として、例えばカカオ脂、ポリエチレンジリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ウイテバール（ダイナマイトノーベル社の登録商標）等の油脂が使用できる。

【0060】こうして調製される製剤の投与量は患者の症状、体重、年齢等によって異なり、一概に決められないが、成人の場合で通常1日当り本発明化合物が約1.0～2000mgの範囲になる量が好ましい。またこの場合、通常1日当り1～4回に分けて投与することが好ましい。

【0061】

【実施例】以下に本発明化合物である一般式(I)のベンゾフラン誘導体の製造方法及びこの化合物を含む耐質低下性抗高血圧剤を実施例によって更に詳しく述べる。

【0062】

【実施例1】5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物1)の製造

【0063】(1)5-プロモベンゾフランの製造
5-ブロモフェノール35.0 g及びブロモジチルアセタール40.0 gをN,N-ジメチルホルムアミド1.00mlに溶解した溶液を水素化ナトリウム8.9gのN,N-ジメチルホルムアミド1.00mlの懸濁液中に氷冷下で滴下した。得られた反応液を6時間加热還流した後、室温まで冷却し、水を加えた。層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にポリ焗焼4.5g及びベンゼン50.0mlを加え、2時間加热還流した。得られた反応液を室温に冷却した後、上清をデカントして取り、残渣をn-ヘキサンで洗浄して上清と合わせ、減圧留去した。残渣をn-ヘキサンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-プロモベンゾフラン28.0g(収率70%)を油状物として得た。

【0064】NMR δ(CDCl₃) : 6.72(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.42(1H, d), 7.57(1H, d), 7.63(1H, d)

【0065】(2)5-シアノベンゾフランの製造
前記(1)で得られた5-プロモベンゾフラン18.0g及びシアノ化鉄9.6gをN,N-ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解した溶液を6時間還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、水を加え、析出した固

体を沪取し、水洗した。この固体に水30ml及びエチレンジアミン18mlを加え、水層をクロロホルムで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をn-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。次いで目的物を含む画分を減圧濃縮し、析出する結晶として5-シアノベンゾフラン9.1g(収率72%)を得た。

【0066】融点: 87～88°C

NMR δ(CDCl₃) : 6.72～6.73(1H, dd), 7.26(2H, S), 7.42(1H, d), 7.96(1H, d)

【0067】(3)5-ベンゾフランカルボン酸の製造
前記(2)で得られた5-シアノベンゾフラン13.0gと水酸化カリウム12.0gとの混合物にエチレンジリコール100ml及び水100mlを加え、2時間加热還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、濃塩酸で酸性にし、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して5-ベンゾフランカルボン酸の結晶13.5g(収率91%)を得た。

【0068】融点: 168～172°C

NMR δ(CDCl₃) : 6.88(1H, d), 7.57(1H, d), 7.71(1H, d), 8.10(1H, d), 8.45(1H, d)

【0069】(4)5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造
前記(3)で得られた5-ベンゾフランカルボン酸2.0gを1,2-ジクロロエタン1.0mlに懸濁させた懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド0.1ml及びチオニルクロライド1.8gを加え、1時間加热還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をジクロロメタンを加えて溶浴とし、この溶液を1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2.8g及びトリエチルアミン1.6gをジクロロメタン1.0mlに溶解した溶液に氷冷下に通じ下し、室温で1時間搅拌した。得られた反応液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をn-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒(容量比で2:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、前記n-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶して5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン3.5g(収率86%)を得た。

【0070】融点: 121～124°C

NMR δ(CDCl₃) : 3.08(4H, br s), 3.69(2H, brs), 3.87(3H, s), 4.00(2H, brs), 6.81(1H, d), 6.81～6.92(3H, m), 6.92～6.94(1H, m), 7.37(1

H, d), 7. 42(1H, d), 7. 72(1H, d)
【0071】

【実験例2】 5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン(化合物2)・塩酸塩の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2. 8gの代わりに1-フェニルビペラジン540mgとを用いて実験例1の(4)と同様な方法で5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン610mg(収率64%)を得た。

【0072】次にこの5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン610mgを硝酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有硝酸エチル溶液を加え、析出した固体を汎取して5-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)ベンゾフラン・塩酸塩690mgを得た。

【0073】融点: 170~172°C
NMR δ(DMSO-d₆): 3. 35(4H, br s), 3. 72(4H, br s), 7. 03(2H, m), 7. 33~7. 44(5H, m), 7. 68(1H, d), 7. 99(1H, d), 8. 09(1H, d)

【0074】

【実験例3】 5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物3)・塩酸塩の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2. 8gの代わりに1-(3-クロロフェニル)ビペラジン650mgとを用いて実験例1の(4)と同様な方法で5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン460mg(収率41%)を得た。

【0075】次にこの5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン460mgを硝酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有硝酸エチル溶液を加え、析出した固体を汎取して5-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン・塩酸塩510mgを得た。

【0076】融点: 168~170°C
NMR δ(DMSO-d₆): 3. 24(4H, br s), 3. 60(4H, br s), 6. 84(1H, d), 6. 94~7. 02(3H, m), 7. 19(1H, t), 7. 38(1H, dd), 7. 67(1H, d), 7. 76(1H, d), 8. 09(1H, d)

【0077】

【実験例4】 5-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物4)の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を0. 95gと、1-(2-

-メトキシフェニル)ビペラジン2. 8gの代わりに1-(4-メトキシフェニル)ビペラジン1. 20gとを用いて実験例1の(4)と同様な方法で5-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン1. 30g(収率73%)を得た。

【0078】融点: 125~126°C
NMR δ(CDCI₃): 3. 09(4H, br s), 3. 77(3H, s), 3. 84(4H, br s), 6. 81~6. 94(5H, m), 7. 40(1H, dd), 7. 55(1H, d), 7. 71(1H, dd)

【0079】

【実験例5】 5-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物5)の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を2. 5gと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン2. 8gの代わりに1-(2-クロロフェニル)ビペラジン3. 0gとを用いて実験例1の(4)と同様な方法で5-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン500mg(収率36%)を得た。

【0080】融点: 175~176°C
NMR δ(CDCI₃): 3. 06(4H, br s), 3. 71(2H, br s), 3. 96(2H, br s), 6. 82(1H, d), 6. 82~7. 01(2H, m), 7. 01~7. 21(2H, m), 7. 24~7. 27(2H, m), 7. 36~7. 42(2H, m), 7. 56(1H, dd), 7. 69(1H, d), 7. 71(1H, d)

【0081】

【実験例6】 7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物6)の製造

【0082】(1) 7-プロモベンゾフランの製造
5-プロモフェノール35. 0gの代わりに2-プロモフェノール25. 0gと、プロモジエチルアセタール2. 6gとを用いて実験例1の(1)と同様な方法で7-プロモベンゾフラン16. 1g(収率58%)を油状物として得た。

【0083】NMR δ(CDCI₃): 6. 83(1H, d), 7. 11(1H, dd), 7. 46(1H, d), 7. 53(1H, d), 7. 68(1H, d)
【0084】(2) 7-シアノベンゾフランの製造
5-プロモベンゾフラン18. 0gの代わりに前記(1)で得られた7-プロモベンゾフラン15. 0gと、シアノ化鉄8. 0gとを用いて実験例1の(2)と同様な方法で7-シアノベンゾフラン9. 8g(収率90%)を得た。

【0085】融点: 57~58°C
NMR δ(CDCI₃): 6. 88(1H, d), 7. 32(1H, dd), 7. 61(1H, dd), 7. 76

(1H, d), 7. 85(1H, dd)

【0086】(3) 7-ベンゾフランカルボン酸の製造
5-シアノベンゾフラン 13. 0 g の代わりに前記

(2) 得られた7-シアノベンゾフラン 9. 8 g を用いて実施例1の(3)と同様な方法で7-ベンゾフランカルボン酸 10. 3 g (収率92%)を製造した。

【0087】融点: 160~161°C

NMR δ(DMSO-d₆): 7. 08(1H, d), 7. 38(1H, dd), 7. 88(1H, d), 7. 94(1H, d), 8. 13(1H, d), 13. 20(1H, brs)

【0088】(4) 7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造
5-ベンゾフランカルボン酸 2. 0 g の代わりに前記(3)で得られた7-ベンゾフランカルボン酸 500 mg を用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン 730 mg (収率70%)を製造した。

【0089】融点: 91~92°C

NMR δ(CDCI₃): 3. 04(2H, brs), 3. 21(2H, brs), 3. 55(2H, brs), 3. 87(3H, s), 4. 09(2H, brs), 6. 82(1H, d), 6. 88~7. 05(4H, m), 7. 30(1H, dd), 7. 41(1H, d), 7. 66~7. 68(2H, m)

【0090】

【実施例7】 5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物7)の製造

(1) 5-クロロ-7-プロモベンゾフラン-2-カルボン酸の製造
3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 2. 5 g、ジエチルプロモマロホート 50. 7 g、及び炭酸カリウム 44. 0 g をメチルエチルケトン 110 mL 中で5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を沪去し、沪液を減圧留去して 54 g の残渣を得た。これを 10% 硫酸水 300 mL 及び酢酸乙脂 300 mL で順次抽出し、水層を更に酢酸乙脂 150 mL で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 375 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを沪去後、溶媒を減圧留去して 80 g の残渣を得た。これにエタノール 10% 水酸化カリウム水溶液 250 mL を加え、1時間加熱還流した後、エタノールを減圧留去した。更に、これに 3 L の水を加え、加熱溶解した後、熱時温湯塩を加え、析出した結晶を沪取した。この結晶を水 6. 25 mL で洗浄後、沪取、乾燥して 5-クロロ-7-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸 2. 4 g (収率83%)を得た。

【0091】融点: 204~205°C

NMR δ(DMSO-d₆): 7. 69(1H, s), 7. 87(2H, s)

【0092】(2) 5-クロロ-7-シアノベンゾフランの製造

5-ブロモベンゾフラン 18. 0 g の代わりに前記(1)で得られた5-クロロ-7-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸を 18. 0 g と、シアノ化鉄 2. 2 g を用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-クロロ-7-シアノベンゾフラン 6. 6 g (収率57%)を得た。

【0093】融点: 133~134°C

NMR δ(CDCI₃): 6. 84(1H, d), 7. 58(1H, d), 7. 80(1H, d), 7. 82(1H, d)

【0094】(3) 5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸の製造

5-シアノベンゾフラン 13. 0 g の代わりに前記(2)で得られた5-クロロ-7-シアノベンゾフラン 5. 8 g を用いて実施例1の(3)と同様な方法で5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸 5. 8 g (収率90%)を製造した。

【0095】融点: 215~216°C

NMR δ(DMSO-d₆): 7. 04(1H, d), 7. 76(1H, d), 8. 01(1H, d), 8. 18(1H, d), 13. 51(1H, brs)

【0096】(4) 5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

5-ベンゾフランカルボン酸 2. 0 g の代わりに前記(3)で得られた5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸 500 mg を用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸 670 mg (収率71%)を製造した。

【0097】融点: 139~141°C

NMR δ(CDCI₃): 3. 03(2H, brt), 3. 19(2H, brt), 3. 54(2H, brt), 3. 87(3H, s), 4. 06(2H, brt), 6. 78(1H, d), 6. 87~7. 08(4H, m), 7. 38(1H, d), 7. 63(1H, d), 7. 69(1H, d)

【0098】

【実施例8】 2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物8)の製造

【0099】(1) 5-ブロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 25. 0 g、ジエチルプロモマロホート 50. 0 g、及び炭酸カリウム 51. 4 g をメチルエチルケトン 100 mL 中で

5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を沪去し、溶液を減圧留去し、得られた残査を10%硫酸水300mL及び酢酸エチル300mLで順次抽出し、水層を更に酢酸エチル150mLで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水375mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを沪去後、溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒(容量比で20:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して5-ブロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン2.8g(収率90%)を得た。

【0100】融点: 59~60°C

NMR δ(CDCl₃): 1. 42(3H, t), 4. 44(2H, q), 7. 45(1H, s), 7. 46(1H, d), 7. 53(1H, dd), 7. 81(1H, d)

【0101】(2) 5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-ブロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記

(1)で得られた5-ブロモベンゾフラン-2-エトキシカルボニルベンゾフランを13.0gと、シアノ化銅5.1gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン1.1g(収率47%)を油状物として得た。

【0102】NMR δ(CDCl₃): 1. 44(3H, t), 4. 47(2H, q), 7. 57(1H, s), 7. 71(2H, m), 8. 07(1H, d)

【0103】(3) 5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフランの製造

前記(2)で得られた5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン11.1g及び水酸化ナトリウム2.1gに水50mL及びエタノール50mLを加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、エタノールを沪去し、残査を水に溶解した。この溶液に濃塗酸を加えた後、テトラヒドロフランで抽出した。このテトラヒドロフラン溶液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、10.0gの残査を得た。残査にリチアミン12.3mL及びテトラヒドロフラン200mLを加え、氷冷下クロロ酢酸エチルを通じた後、30分間室温で搅拌した。析出したトリエチルアミン塩酸塩を沪去し、沪液(テトラヒドロフラン溶液)を、水素化ほう素ナトリウム6.1gの水200mL溶液に氷冷下通じし、室温で3時間搅拌した。得られた反応液に氷冷下1N塩酸300mLを通じし、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を沪去し、得られた残査をn-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン5.8g(収率6.2%)を得た。

た。

【0104】融点: 105~108°C

NMR δ(CDCl₃): 2. 06(1H, brs), 4. 82(2H, s), 6. 74(1H, s), 7. 55(1H, s), 7. 90(1H, s)

【0105】(4) 2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸の製造

ビリジン32mLのジクロロメタン400mL溶液にクロム酸20.0gを加え、1.5分後に前記(3)で得られた5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン5.8gを加え、室温で15分間搅拌した。上清をデカントして取り、残査をジクロロメタンで洗浄し、この溶液を上清と合わせて1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査にトルエン100mL、エチレングリコール3.10g、p-トルエンスルホン酸100mgを加え、ディーン・スタークトラップで水を除きながら、2時間加熱還流した。得られた反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査にエチレングリコール60mL、水60mL、及び水酸化カリウム6.60gを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を氷冷下1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、n-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒で再結晶して2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸4.30g(収率55%)を得た。

【0106】融点: 300°C以上

NMR δ(CDCl₃): 4. 10~4. 21(4H, m), 6. 11(1H, s), 6. 91(1H, s), 7. 54(1H, d)

【0107】(5) 2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(4)で得られた2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸590mgにカルボジイミダゾール410mgを加え、室温で1時間搅拌した後、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン490mgを加え、室温で更に1時間搅拌した。得られた反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサンへ酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン430mg(収率43%)を得た。

【0108】NMR δ(CDCl₃): 3. 02(4

H, brs), 3. 63(2H, brs), 3. 88(3H, s), 3. 98(2H, brs), 4. 09-4. 20(4H, m), 6. 10(1H, s), 6. 85-6. 94(3H, m), 7. 02-7. 10(1H, m), 7. 40(1H, d), 7. 53(1H, d), 7. 69(1H, S)

【0109】(6) 2-(N'-アセチルヒドロゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(5)で得られた2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン4.30mgにエタノール2.0ml及び1N塩酸1.0mlを加え、50°Cで1時間加熱した後、溶液を留去して飽和食塩水ナトリウム水溶液を徐々に加えた。水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、得られた残渣にアセチルヒドロゾン9.0mgを加え、エタノール5ml中で時間加熱還流した。反応液の溶液を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタンへメタノール混合溶媒(容量比で2:0.1)を溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の2-(N'-アセチルヒドロゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン3.00mg(収率60%)を得た。

【0110】融点: 194~195°C

NMR δ(CDCI₃): 1. 65(3H, s), 2. 44(3H, s), 3. 10(4H, brs), 3. 65(2H, brs), 4. 02(2H, brs), 6. 88-7. 02(5H, m), 7. 48(1H, d), 7. 54(1H, d), 7. 72(1H, s), 7. 82(1H, s), 10. 01(1H, brs)

【0111】

【実施例9】5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジル)プロピオニル]ベンゾフラン(化合物9)の製造

(1) 5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

2-エトキシカルボニルベンゾフラン1.0.0gと、アセチルクロライド41.0gのジクロロメタン1.00ml溶液を氷冷下、塗化アルミニウム53.0gのジクロロメタン2.00ml懸濁液に滴下し、1時間室温で攪拌した後、1.2時間加熱還流した。得られた反応液を氷水に徐々に加えた。この反応処理液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジル)プロピオニル]ベンゾフランの結晶1.45g(収率69%)を得た。

【0112】NMR δ(CDCI₃): 1. 45(3H, t), 2. 68(3H, s), 4. 47(2H, q), 7. 60(1H, s), 7. 64(1H, s), 8. 09(1H, d), 8. 33(1H, d)

【0113】(2) 5-アセチルベンゾフランの製造
前記(1)で得られた5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフラン3.15g及び水酸化トリウム1.14gにエタノール1.5ml及び水1.5mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を1N塩酸で酸性にし、析出した結晶を汎取し、水洗した。この結晶に硝酸1.00mg及びキノリン1.0mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を6N塩酸で3回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アセチルベンゾフラン8.50mgの結晶を得た。

【0114】融点: 39~41°C

NMR δ(CDCI₃): 2. 66(3H, s), 6. 86(1H, s), 7. 54(1H, d), 7. 69(1H, s), 7. 95(1H, d), 8. 26(1H, s)

【0115】(3) 5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジル)プロピオニル]ベンゾフランの製造

1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.70gのエタノール1.0ml溶液に濃塩酸1.5mlを加え、室温で1時間攪拌後、溶液を減圧留去した。得られた残渣にバラホルムアルデヒド600mg、濃塩酸0.2ml、及び前記(2)で得られた5-アセチルベンゾフラン1.08gの95%エタノール1.0ml溶液を加え、10時間加熱還流した。得られた反応液を冷却した後、溶液を留去し、残渣を1N水酸化ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去した後、得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で2:1)を溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的の5-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジル)プロピオニル]ベンゾフランの結晶1.45g(収率69%)を得た。

【0116】融点: 132~133°C

NMR δ(CDCI₃): 2. 77(4H, brs), 2. 96(2H, t), 3. 13(4H, brs), 3. 31(2H, t), 3. 87(3H, s), 6. 85-6. 92(2H, m), 6. 94-7. 03(3H, m), 7. 56(1H, d), 7. 70(1H, d), 7. 98(1H, dd), 8. 29(1H, d)

一方、参考例として化4の置換基が2-、又は3-位に結合したベンゾフラン誘導体(従来品)を次のようにし

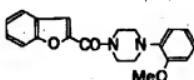
て製造した。

【0117】

【参考例1】 下記化9の2-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物10)の製造

【0118】

【化9】



【0119】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに2-ベンゾフランカルボン酸810mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.13gとを用い、また再結晶溶媒としてメタノールを用いて実施例1の(4)と同様の方法で2-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン1.54g(収率92%)を製造した。

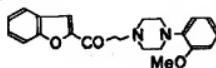
【0120】融点: 161~163°C

【0121】

【参考例2】 下記化10の2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフラン・2塩酸塩(化合物11)の製造

【0122】

【化10】



【0123】 1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン1.26gと、5-アセチルベンゾフラン1.08gの代わりに2-アセチルベンゾフラン800mgと、バラホルムアルデヒド440mgとを用いて実施例9の(3)と同様な方法で2-[3-(4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル)プロピオニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して2塩酸塩の結晶1.17g(収率59%)を得た。

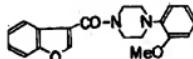
【0124】融点: 185~187°C

【0125】

【参考例3】 下記化11の3-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフラン・塩酸塩(化合物12)の製造

【0126】

【化11】



【0127】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに3-ベンゾフランカルボン酸370mgと、1-(2-メトキシフェニル)ビペラジン520mgとを用い、実施例1の(4)と同様の方法で3-[4-(2-メトキシフェニル)ビペラジニルカルボニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して塩酸塩の結晶720mg(収率85%)を得た。

【0128】融点: 205~207°C

次に以上のようにして得られたベンゾフラン誘導体の抗高血圧作用及び脂質低下作用について下記試験を行った。

【0129】

【試験例1】 抗高血圧作用の試験

試験前日にエーテル麻酔下で高血圧自然発症ラット(SHR)の尾動脈より腹部大動脈内に血圧測定用のポリエチレンカテーテルを挿入した後、個別ケージに入れ、尾を固定した。無麻酔下、半拘束状態で血圧を圧トランステューサー(TP-400T; 日本光電社製)を用いて測定した。心拍数は血圧の静脈より心拍計(AT-601G; 日本光電社製)を用いて求めた。

【0130】 試験化合物をTween 80(シグマ社製界面活性剤の商品名)の1.5%水溶液に懸濁し、1.0ml/kgの用量でSHRに経口投与した。結果を表1に示す。

【0131】

【表1】

化合物 No.	用 量 (mg/kg, p.o.)	最 大 降 壓 量 * (mmHg)
1	30	-27.9±12.7
	100	-62.3±7.0
9	3	-18.5±3.9
	10	-64.1±7.2

*投与前を0とした変化量で、平均値±S.E.

【0132】この表から判るように、本発明の試験化合物はSHRの血圧を用量依存的に降下させた。

【0133】これに対し、2-、又は3-位の置換体である参考例の化合物10、11、12は公知の化合物であるが、100mg/kgの用量でもSHRの血圧を変化させることはできなかった。

【0134】

【試験例2】 高抗脂血症作用の試験

6週齢のゴールデンシリアンハムスターを1群6~8匹で用い、高抗脂血症作用の試験を行った。試験化合物を投与する投与群及び試験化合物を投与しない对照群にはコレステロール1%及びコール酸0.5%含有飼料(オリエンタル酵母工業社製)を与え、高脂血症を起こさせた。また無処置对照群として正常固形飼料(MF(オリ

エンタル酵母工業社製)]を与えた群を用意した。

【0135】試験化合物はTween 80の1.5%水溶液に懸濁した。溶媒又は試験化合物はコレステロール含有飼料に変えると同時に投与を開始し、1日1回10mg/kgの用量で5日間経口投与した。最終投与後、3時間目にネンプタール麻酔下で腹部下行大靜脈より採血し、血清を採取して血清中の総コレステロール(TC)をアッセイキット(協和メテックス社製)を用いて酵素法により測定し、TC上昇抑制率を下記式から算出した。

【0136】

【数1】

$$\text{TC上昇抑制率} = \frac{\text{(試験化合物投与群TC - 無処置对照群TC)} \times 100}{\text{(対照群TC - 無処置对照群TC)}}$$

【0137】結果を表2に示す。

【0138】

【表2】

化合物 No.	用 量 (mg/kg, p.o.)	例 数	TC上昇抑制率 (%)
1	30	6	0
	100	8	51
9	10	6	36
	30	7	66

【0139】この表から判るように、本発明の試験化合物は用量依存的にTC上昇を抑制した。

【0140】

【発明の効果】本発明のベンゾフラン誘導体は、優れた

抗高血圧作用と共に、高脂質低下作用を有するので、優れた抗高血圧剤としてばかりでなく、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性疾患の予防又は治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6 C 07 D 307/81	識別記号	府内整理番号	F I C 07 D 307/81	技術表示箇所
(72) 発明者 内田 品子 神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内	(72) 発明者 謝 人明 中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医科学院内			
(72) 発明者 宮嶋 千玲 神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内	(72) 発明者 湯 臣康 中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医科学院内			
(72) 発明者 高柳 久男 神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内	(72) 発明者 許 青媛 中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医科学院内			
	(72) 発明者 王 長岱 中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医科学院内			